doi: 10.17116/onkolog20154324-27

Бусерелин-лонг ФС в лечении распространенного рака предстательной железы

С.В. МИШУГИН[1], А.А. МОРДОВИН[1], И.Г. РУСАКОВ[1,2].

[1]Городская клиническая больница №57 г. Москва; [2]Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. П.А. Герцена» (дир. — чл.-корр. РАН А.Д. Каприн) Минздрава России, Москва, Россия

Buserelin-long PhC in the treatment of disseminated prostate cancer

S.V. MISHUGIN[1], A.A. MORDOVIN[1], I.G. RUSAKOV[1,2]

[1]City Clinical Hospital Fifty-Seven, Moscow; [2]P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, P.A. Herzen Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Основным направлением в лечении местно-распространенной и метастатической форм рака предстательной железы (РПЖ) является гормональная терапия. С декабря 2013 г. наблюдались 62 пациента с РПЖ, получавших лечение аналогами ЛГРГ. Проведено сравнение эффективности и переносимости препарата Бусерелинг-лонг ФС с другими аналогами ЛГРГ. Препарат Бусерелин-лонг ФС, наряду с дорогостоящими зарубежными препаратами, такими как гозерелин, трипторелин и лейпрорелин, показал высокую эффективность и переносимость в лечении гормонозависимого РПЖ.

Ключевые слова: гормонозависимый рак предстательной железы, андрогенная депривационная терапия, аналоги ЛГРГ, Бусерелин-лонг ФС.

Objective: to compare the efficacy and tolerability of Buserelin-long PhC and those of other luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogs.

Subjects and methods. Sixty-two prostate cancer patients treated with LHRH analogs were followed up. Group 1 received therapy with Buserelin-long PhC; Group 2 had other LHRH analogs.

Results. The use of Buserelin-long PhC results in reductions in the level of testosterone to the postcastration one, in that of PSA, in the volume of prostate and in the symptoms of urination problems in the absence of serious side effects.

Conclusion. Along with expensive foreign medicines, such as goserelin, triptorelin and leuprorelin, Buserelin-long PhS showed high efficacy and tolerability in the treatment of hormone-dependent prostate cancer.

Key words: hormone-dependent prostate cancer, androgen deprivation therapy, luteinizing hormone-releasing hormone analogs, Buserelin-long PhS.

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время считается одной из самых серьезных проблем мужского населения. В Европе РПЖ является наиболее распространенной злокачественной опухолью, заболеваемость которой составляет 214 случаев на 100000 мужчин [1].

В РФ первичная заболеваемость РПЖ в последнее время стремительно возрастает. В 2012 г. зарегистрировано 29 082 новых случая при приросте заболеваемости 157,78% за 10 лет [2].

Несмотря на тенденцию к увеличению выявления больных с локализованной формой РПЖ, у 49,6% первично выявленных больных диагностируются местно-распространенные и метастатические формы [2].

На протяжении многих лет основным направлением в лечении местно-распространенной и метастатической форм РПЖ является гормональная терапия (ГТ) [3]. В основе любой стратегии ГТ лежит принцип андрогенной блокады, которая может быть достигнута путем выключения продукции эндогенного тестостерона [4], а также прекращения андрогенного эффекта вследствие конкурентного действия лекарственных агентов [5].

Одним из вариантов ГТ является медикаментозная кастрация с применением агонистов ЛГРГ [6]. Многочисленные исследования показали, что этот вариант лечения не уступает по эффективности хирургической кастрации и имеет ряд преимуществ, а именно: обратимый характер гормонального воздействия, а также возможность проведения интермиттирующей схемы гормонотерапии, что позволяет снизить остроту и тяжесть осложнений гормонотерапии [7, 8].

Одним из широко применяемых в клинической практике препаратов этой группы является Бусерелин-лонг ФС.

В препарате Бусерелин-лонг ФС активное вещество бусерелин заключено в микросферы с различным перио-

© Коллектив авторов, 2015

Мишугин Сергей Владимирович — канд. мед. наук, завед. онкоурол. отд-нием ГКБ№57, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, к. 1; e-mail: oxserge@mail.ru

Таблица 1. **Распределение больных по стадиям заболевания**

Стадия заболевания	Бусерелин-лонг ФС (*n*=32)	Другие аналоги ЛГРГ (*n*=30)
T2N1Mo	3	4
T3NoMo	14	11
T3NoM1	6	7
T3N1M1	4	4
T4N1M1	5	4
Всего	32	30

дом рассасывания, основу которых представляет биорастворимый сополимер DL молочной и гликолевой кислот. После разведения лиофилизата 0,8 % раствором маннита, препарат вводится глубоко внутримышечно. После инъекции препарата Бусерелин-лонг ФС начинается постепенное высвобождение с поверхности микросфер аналога ЛГРГ, что в течение первых нескольких суток приводит к стимуляции синтеза гонадотропинов, а затем к десенситизации гипофиза и блокаде гипофизарно-гонадной оси. В дальнейшем микросферы, подвергаясь биодеградации в тканях, медленно высвобождают содержащийся в них аналог ЛГРГ, длительно поддерживая необходимую для десенситизации гипофиза концентрацию препарата в крови [9—11] .

Материал и методы

С начала декабря 2013 г. по декабрь 2014 г. на базе Городской больницы №57 наблюдались 62 пациента с РПЖ в возрасте от 53 до 79 лет, принимавших лечение аналогами ЛГРГ. Средний возраст больных 65±7 лет.

Всем пациентам до проведения лечения был верифицирован диагноз РПЖ при помощи общеклинических и специальных методов исследования, включающих определение простатспецифического антигена (ПСА), биопсию предстательной железы с гистологической верификацией онкопроцесса, ультразвуковое исследование внутренних органов и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, остеосцинтиграфию, рентгенографию органов грудной клетки. По показаниям выполнялась магнитно-резонансная и/или компьютерная томография для уточнения распространения процесса.

У 25 был местно-распространенный РПЖ, у 37 – генерализованный **(табл. 1)**. Больные разделены на две группы с равным количеством пациентов, у которых имелись костные метастазы.

В первой группе (*n*=32) пациенты получали терапию препаратом Бусерелин-лонг ФС, во второй (*n*=30) – одним из других аналогов ЛГРГ (гозерелин, лейпрорелин, трипторелин). Период лечения препаратами составил не менее 6 мес.

Цель исследования — оценка эффективности препарата Бусерелин-лонг ФС в дозе 3,75 мг, с частотой приема 1 раз в 28 дней, путем изучения динамики уровней тестостерона, ПСА, объема предстательной железы; выяснение влияние препарата на статус активности пациентов и уровень болевого синдрома и сравнение с группой больных, получавших лечение другими аналогами ЛГРГ, проведение мониторинга побочных эффектов.

Пациенты 2-й группы получали один из аналогов ЛГРГ также 1 раз в 28 дней. Больным с костными метастазами, помимо гормонотерапии, применялись другие методы специализированного лечения: паллиативная дистанционная терапия на костные метастазы, лечение золедроновой кислотой.

При гистологической верификации диагноза преобладали умеренно- и низкодифференцированные формы РПЖ **(табл. 2)**.

Пациентам обеих групп до начала проведения лечения определялись показатели уровня ПСА, тестостерона, оценивались статус активности по шкале Карновского, болевой статус по шкале ВОЗ, при помощи ТРУЗИ измерялся объем предстательной железы.

В дальнейшем всем больным каждые 4 нед выполнялся мониторинг ПСА, тестостерона, через 3 мес проведено контрольное определение объема предстательной железы, по завершении лечения повторно определялись статус активности и болевой статус пациентов.

Все больные до начала лечения имели ПСА выше нормы. Средний показатель ПСА в первой группе равнялся 105,2 нг/мл, во второй – 94,7 нг/мл. После начала лечения большинство пациентов имели положительную динамику ПСА, характеризующуюся его резким снижением в первые 2 мес лечения, после чего наступала постепенная регрессия и последующая стабилизация показателей.

Результаты

На фоне терапии Бусерелином-лонг ФС у больных РПЖ выявлено последовательное снижение средних значений ПСА со 105,2 нг/мл до 36,8 нг/мл через 2 мес, до 27,2 нг/мл — через 4 мес, до 3,2 нг/мл через 6 мес. В группе пациентов, получавших лечение другими аналогами ЛГРГ, также отмечалась регрессия среднего показателя ПСА: с 94,7 нг/мл до 23,05 нг/мл через 2 мес, до 12,68 нг/мл — через 4 мес, до 3,01 нг/мл через 6 мес **(рис. 1)**.

С уменьшением уровня ПСА коррелировала динамика объема предстательной железы. На фоне терапии Бусерелином-лонг ФС у больных РПЖ было отмечено уменьшение объема предстательной железы с 54,5 до 39,6 $см^3$ к 6 мес лечения (–27 %). Средний объем пред-

Таблица 2. **Гистологические типы опухолей**

Гистологический тип опухоли	Бусерелин-лонг ФС(*n*=32)		Другие аналоги ЛГРГ (*n*=30)	
	абс.	%	абс.	%
Глисон 2-4	4	12,5	3	10
Глисон 5-6	8	25	7	23,3
Глисон 7	14	43,75	12	40
Глисон 8-10	6	18,75	8	26,7
Всего	32	100	30	100

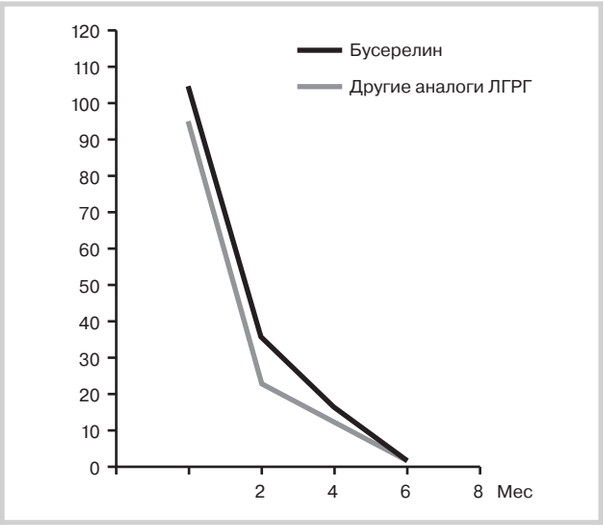


Рис. 1. **Динамика показателей ПСА сыворотки (нг/мл) на фоне лечения Бусерелином-лонг ФС и другими агонистами ЛГРГ.**

стательной железы у пациентов 2-й группы составил 62,7 см^3. После 6 мес лечения объем железы уменьшился на 30,2% (43,8 см^3). Зарегистрированное изменение объема предстательной железы в процессе лечения стало предпосылкой для уменьшения симптомов нарушения мочеиспускания у подавляющего большинства больных исследуемых групп.

Средние значения показателя уровня тестостерона у пациентов первой группы до лечения составил 17,2 нг/мл, во второй группе средний показатель равнялся 14,19 нг/мл.

В процессе проводимой терапии было достигнуто снижение уровня тестостерона до посткастрационных значений у пациентов обеих групп. В 1-й группе: с исходных 17,2 до 2,02 нг/мл через 2 мес и 0,43 нг/мл через 4 мес лечения. Во 2-й группе через 2 мес произошло понижение среднего показателя тестостерона с 14,19 до 1,5 нг/мл и до 0,4 нг/мл через 4 мес лечения **(рис 2)**. Через 4 мес лечения дальнейшего значимого изменения показателей тестостерона уже не наблюдалось.

Проводимое лечение носило интермиттирующий характер. Принимая во внимание положительные результаты 6-месячной терапии в обеих группах, дальнейшее применение препаратов прекращено с последующим динамическим наблюдением за уровнем ПСА и тестостерона.

После отмены лечения аналогами ЛГРГ была отслежена динамика уровня тестостерона в обеих группах пациентов. При анализе полученных данных выяснилось, что повышение уровня тестостерона выше кастрационных значений при применении бусерелина происходит через 1 мес с момента завершения лечения, а во 2-й группе пациентов, где использовались другие аналоги ЛГРГ, — через 1,8 мес. Дальнейшее наблюдение показало, что время восстановления исходных значений уровня тестостерона наступает в группе бусерелина через 2,4 мес, а при применении других аналогов ЛГРГ через 3,2 мес.

У 41 пациента до начала лечения статус активности по шкале Карновского составил 80—100%, у 12 – 60—70% и у 9 больных – 50—60% при оценке обеих групп. Следует отметить, что более низкий индекс статуса имели пациенты с генерализованными формами РПЖ. По завершении ГТ изменение статуса активности в положительную сторону произошло у 3 (9,4%) пациентов 1-й группы и у 3 (10%) пациентов 2-й группы **(табл. 3)**.

При проведении анализа перед применением препаратов у 28 пациентов (45,2%) имелся болевой синдром. 34 пациента не нуждались в обезболивании. Нерегулярно принимали ненаркотические анальгетики 9 (14,5%) больных, 7 (11,3%) пациентов нуждались в непостоянном использовании наркотических анальгетиков для снижения болевого синдрома, и 12 (19,4%) пациентов постоянно принимали ненаркотические анальгетики. После 6 мес применения препаратов количество пациентов, не требующих приема анальгетиков, в обеих группах увеличилось на 3,2% **(табл. 4)**.

При применении Бусерелина-лонг ФС подавляющее большинство больных предъявляли жалобы на «приливы», потливость, что также отмечали пациенты, получавшие лечение другими агонистами ЛГРГ. Не отмечено ни одного случая задержки мочеиспускания, мышечной

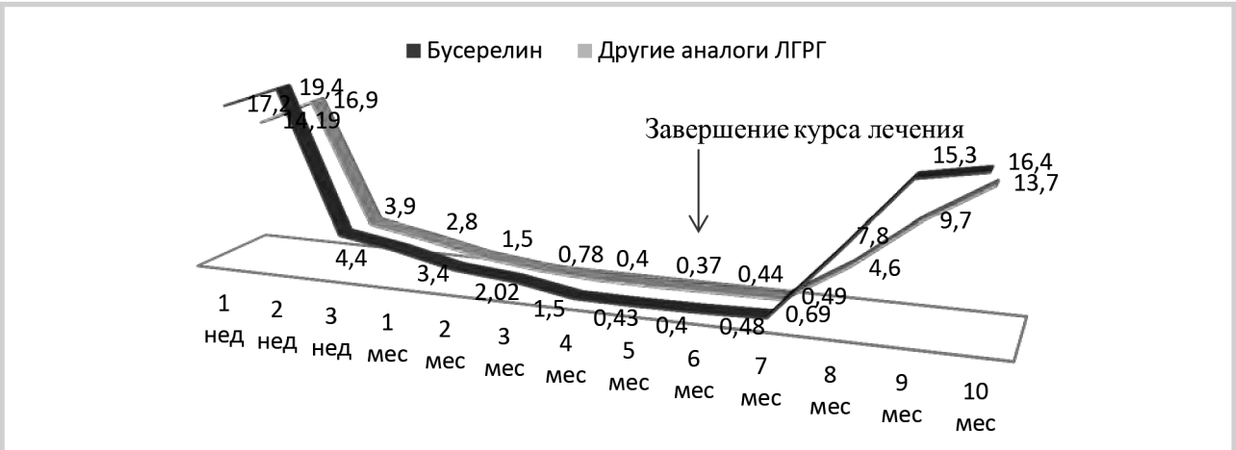


Рис. 2. **Динамика показателя тестостерона сыворотки крови (нг/мл) на фоне лечения Бусерелином-лонг ФС и другими агонистами ЛГРГ.**

Таблица 3. **Статус активности больных в группах до и после лечения**

Статус активности по Карновскому, %	Бусерелин-лонг ФС (*n*=32)				Другие аналоги ЛГРГ (*n*=30)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
80—100	24	75	27	84,4	17	56,7	20	66,7
60—70	5	15,6	3	9,4	7	23,3	6	20
50—60	3	9,4	2	6,2	6	20	4	13,3
30—50	-	-	-	-	-	-	-	-

Таблица 4. **Динамика болевого статуса больных в группах по шкале ВОЗ.**

Градация боли (ВОЗ), баллы	Бусерелин-лонг ФС (*n*=32)				Другие аналоги ЛГРГ (*n*=30)			
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
0—анальгетики не требуются	18	56,3	19	59,4	16	53,3	17	56,7
1—иногда ненаркотические	4	12,5	5	15,6	5	16,7	6	20
2—регулярно ненаркотические	6	18,7	7	21,9	6	20	5	16,7
3—иногда наркотические	4	12,5	1	3,1	3	10	2	6,6
4—регулярно наркотические	-	-	-	-	-	-	-	-

слабости в нижних конечностях, отеков и лимфостаза. Следует отметить, что большинство побочных эффектов полностью обратимы после отмены препаратов.

Заключение

Препарат Бусерелин-лонг ФС, наряду с дорогостоящими зарубежными препаратами, такими как гозерелин, трипторелин и лейпрорелин, показал, что он высокоэффективен для лечения гормонзависимого РПЖ. Бусерелин-лонг ФС осуществляет ингибирование секреции гонадотропинов и блокаду гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, вследствие чего уровень тестостерона снижается до посткастрационного уровня. Применение препарата приводит к снижению уровня ПСА, уменьшению объема предстательной железы и уменьшению симптомов нарушения мочеиспускания при отсутствии серьезных побочных проблем. У ряда пациентов приводит к повышению статуса активности, а также к снижению потребности и дозы анальгетиков.

Отмечено более раннее восстановление исходного уровня тестостерона после завершения курса Бусерелином-лонг ФС по сравнению с другими аналогами ЛГРГ, что снижает тяжесть побочных эффектов ГТ и улучшает качество жизни пациентов.

Бусерелин-лонг ФС может быть рекомендован для применения в качестве самостоятельной терапии или в комбинации с другими гормональными препаратами у больных РПЖ.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования – С.М., И.Р.
Сбор и обработка материала – С.М., А.М.
Статистическая обработка – С.М, А.М
Написание текста – С.М., А.М.
Редактирование – И.Р.
Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boyle H., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann. Oncol*. 2005 Mar;Vol.16(3):481-488.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2012 году*. Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена»; 2014 г.
3. Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. II The effect of castration, estrogen and androgen injections on serum. *Cancer Res.* 1944;1:293–297.
4. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*.2000;56:1021-4.
5. Evans CP, Fleshner N, Fitzpatrick JM, et al. An evidence-base approach to understanding the pharmacological class effect in the management of prostatic diseases. *BJU Int.*2005;95:742-9.
6. Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic rewiew and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine.2000;*132(7):566-577.
7. Anderson J, Abrahamsson PA, Crawford D, et al. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy. *BJU Int.*2008;101:1497-1501.
8. Heidenreich A, Pfister D, Ohlamann CH, et al. Androgen deprivation for advanced prostate cancer. *Urologe*. 2008;47:270- 83.
9. Klioze SS, Miller MF, Spiro TP. A randomized, comparative study of buserelin with DES/ orchiectomy in the treatment of stage D2 prostatic cancer patients. *Am J Clin Oncol.*1988;11(Suppl 2):17-S182
10. Huben RP, Murphy GP. A comparison of diethylstilbestrol or orchiectomy with buserelin and with methotrexate plus diethylbestrol or orchiectomy in newly diagnosed patients with clinical stage D2 cancer of the prostate. *Cancer.*1988; 62:1881-7.
11. Bruun E, Frimodt-Moller C. The effect of buserelin versus conventional antiandrogenic treatment in patients with T2-4NXM1 prostatic cancer. A prospective, randomized multicentre phase III trial. The “Danish Buserelin Study Group”. *Scand J Urol Nephrol.*1996;30:291-7.

Поступила 28.04.15